

基于数据挖掘的中药治疗心力衰竭伴利尿剂抵抗用药规律研究*

郭红鑫^{1,2}, 李彬², 闫海峰², 李兴渊², 朱明军^{2**}

(1. 河南中医药大学第一临床医学院 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院 郑州 450003)

摘要:目的 采用数据挖掘的方法对中药治疗心力衰竭伴利尿剂抵抗的临床组方用药规律进行探索。方法 检索中国知网、万方数据库等7个国内外数据库从建库起至2021年10月有关中药治疗心力衰竭伴利尿剂抵抗的文献。采用频次分析、关联规则分析、聚类分析等方法进行统计分析。结果 最终纳入文献41篇,包含方剂39首。该病以阳虚和水停为最主要证素,共使用单味中药72味,累计使用438次,使用频次前5的依次是茯苓、黄芪、附子、白术和桂枝。使用频次≥5次的中药有30味,涉及9种功效,以补虚药、利水渗湿药、活血化瘀药和温里药为主。关联规则分析得到白术→茯苓和桂枝→茯苓等以茯苓为核心的药物配伍。聚类分析得到6个新方组合,功效以温阳利水、益气活血为主。结论 心衰伴利尿剂抵抗为本虚标实、寒热错杂之证,核心病机为“虚”、“水”、“瘀”,临床以阳虚水泛为主证,治以温阳利水为主,辅以益气活血,茯苓配伍白术、桂枝为常用药对组合,真武汤为治疗该病的基础方。

关键词: 中药 心力衰竭 利尿剂抵抗 数据挖掘 用药规律 真武汤

doi: 10.11842/wst.20220104006 中图分类号: R289.51 文献标识码: A

心力衰竭(简称心衰)是各种心血管疾病发展的终末阶段,是21世纪最为棘手的临床和公共卫生问题之一^[1]。利尿剂作为心衰管理的基石,可明显延长部分患者的无事件生存期,被广泛用于急性和慢性心衰的治疗^[2-3]。但是在长期服用利尿剂的心衰患者中,约有20%~30%存在利尿剂抵抗^[4]。利尿剂抵抗是指将利尿剂剂量增加到上限水平,但仍无法充分增加液体和钠的排出以缓解容量超负荷,是心衰患者反复住院的重要原因之一,与总病死率、猝死和泵衰竭导致的死亡独立相关,已成为心衰治疗的最大障碍之一^[5-6]。因此如何改善利尿剂抵抗,已成为临床关注的热点问题。

现代医学对心衰伴利尿剂抵抗的发生机制并不

十分明确,目前多认为与利尿阈值升高、利尿剂剂量效应曲线下移、远端小管上皮细胞增生和肥大、钠潴留、心肾综合征、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统(SNS)过度激活、肾血流量减少、血清蛋白合成减少导致血浆渗透压降低、微血管炎症反应等病理生理机制密切相关^[7-8]。针对这一临床难题,现代医学主要采取对症处理措施,包括增加利尿剂的用量、改变利尿剂给药方式、加用血管活性药物、联合多种利尿剂和血液超滤等^[9]。这些治疗措施可在一定程度上增加尿量,短暂改善患者相关症状,但长时间使用可能出现电解质紊乱、糖脂代谢紊乱,甚至诱发恶性心律失常等严重后果,并不能改善长期预后^[10]。因此探讨疗效确切、副作用小、使用方便

收稿日期:2022-01-04

修回日期:2022-04-30

* 国家科学技术部国家重点研发计划(2019YFC1710003):不同区域人群心脑血管疾病中医健康状态监测、预警与防控模式的示范研究,负责人:朱明军;国家自然科学基金委员会重点项目(82030120):基于病证结合的冠心病心力衰竭血瘀证演变规律及中医药干预机制研究,负责人:朱明军;国家自然科学基金委员会面上项目(82074226):基于能量代谢研究人参总次苷干预冠心病心肌重构的作用及机制,负责人:李彬。

** 通讯作者:朱明军,教授,博士研究生导师,主要研究方向:中医药防治心血管疾病的临床和基础研究。

的中医药方法具有重要的意义。

心衰伴利尿剂抵抗属中医学“水肿”“喘证”等范畴,运用中医药治疗水肿、喘证等病已有2000余年的历史^[11-12]。实验研究表明,中药可通过改善心室重构,调节肾脏水通道蛋白和集合管受体表达,降低血浆血管加压素浓度等途径,发挥利尿、抗肾纤维化等作用,进而改善心功能及利尿剂抵抗^[13-14]。大量临床研究亦表明,在常规西药基础上结合中药治疗,可显著减轻该病患者水肿症状,提高生活质量,改善预后^[15]。2016年《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》指出利尿剂抵抗的患者结合中药治疗可以提高利尿效果,但共识中并未给出具体的证型和方药^[16]。运用中医药治疗心衰伴利尿剂抵抗已经逐渐成为一种新趋势、新思路,辨证论治是中医治疗的核心,在病程发展的不同阶段需要针对性调整中医药治疗策略,如何精准地辨证施治显得至关重要,但现阶段对其用药规律尚未形成统一认识。

数据挖掘是指从复杂、随机的海量数据中挖掘出其内部潜在规律的过程^[17]。中医学是一门经验性学科,其产生的诊疗信息(证候、方药等)具有多因素、非线性的复杂数据特点,因此仅用常规的统计方法并不能很好地将中医药学术经验传承下去,而数据挖掘技术恰好有助于解决这一难题,既往已有多项研究运用该技术探索中药治疗疾病的用药规律^[18-20]。鉴于此,本研究通过数据挖掘的方法,对不同医家使用中药治疗心衰伴利尿剂抵抗的用药规律进行总结,挖掘核心药物组合,以期为该病的现代临床用药和新药研发提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 处方来源

采用主题词结合自由词的方式检索中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang)、维普网(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、The Cochrane Library、Embase中有关中医药治疗心衰伴利尿剂抵抗的文献。检索词为“心力衰竭”“心衰”“利尿剂抵抗”“中医”“中药”“医案”“经验”等。检索时限为各数据库建库起至2021年10月。语言限定为中文和英文。

1.2 纳入标准

①研究类型:随机对照试验、临床观察性文献、名

医经验、典型医案等。②纳入患者明确确诊为心衰伴利尿剂抵抗,其中心衰参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[21]及《内科学》^[21]中相关诊断标准,利尿剂抵抗参考Kramer诊断标准^[22]。患者性别、年龄、地区不限。③干预措施:包括口服中药汤药、中成药、颗粒剂、胶囊等中药内治法,用药剂量及疗程不限。④所载方药有明确的药物组成,且疗效明确。⑤重复方药选取发表时间最近者录入。

1.3 排除标准

①诊断不符。②方药具体组成不明确。③以针灸、艾灸等中医外治法或民族医药为主要治疗手段。④以中药注射液为主要治疗手段。⑤综述、会议报告、动物实验、理论探讨类文献。

1.4 数据标准化处理及数据库建立

参照2008版《证素辨证学》^[23]中相关标准进行规范化证素提取,如将阳虚水泛证提取为阳虚+水停,气虚血瘀证提取为气虚+血瘀,心阳虚衰、血瘀水停提取为阳虚+血瘀+水停,心肾阳气虚衰、水饮凌心提取为阳虚+气虚+水停,阴阳两虚、血瘀水停提取为阴虚+阳虚+血瘀+水停等。

参照《中华人民共和国药典》2020版^[24]和《中药学》2017版^[25],对中药名称进行统一规范化处理。如将山萸肉规范为山茱萸,元胡规范为延胡索,生白术规范为白术,生姜皮规范为姜皮,生晒参规范为人参,生黄芪规范为黄芪等。

两名研究者按照纳入与排除标准独立进行文献筛选与数据提取,如有分歧则讨论解决。将纳入文献的作者、年份、证型、证素、方药组成、四气五味及归经等数据录入Microsoft Excel 2010建立数据库。

1.5 数据分析

首先使用Microsoft Excel 2010对证素、组方及性味归经进行频数统计分析;然后使用R语言4.1.1中Apriori函数进行药物关联规则分析并以网状图进行可视化;最后利用IBM SPSS Statistics 25进行系统聚类分析,结果以树状图进行可视化。

2 结果

2.1 证素频数分析

初检共获得相关文献375篇,根据纳排标准最终纳入41篇文献,涉及2832例患者,剔除重复方剂后,最终纳入处方39首,筛选流程见图1。最终纳入的文

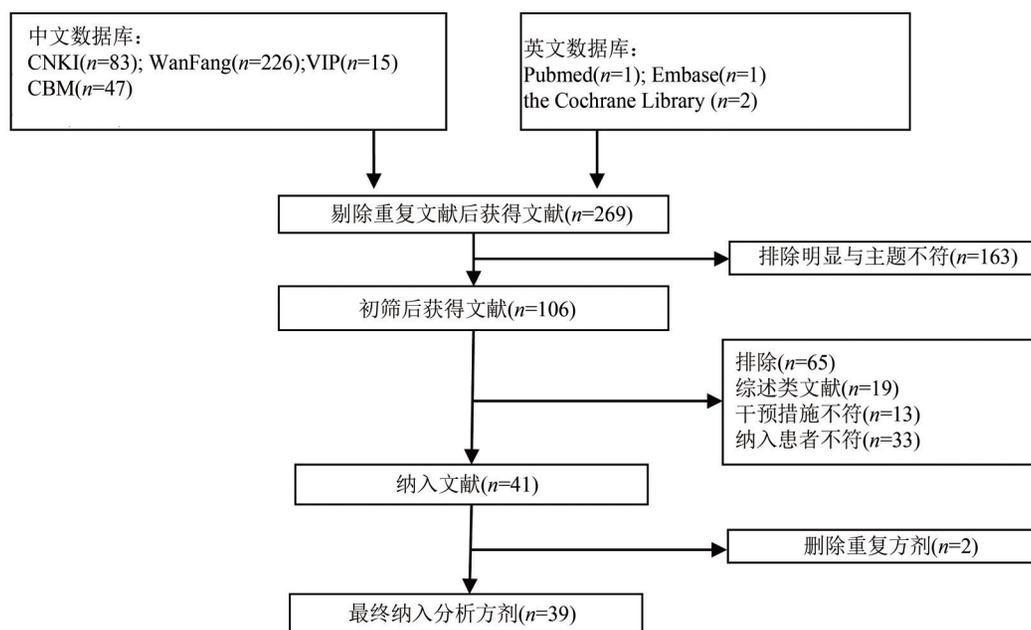


图1 文献筛选流程

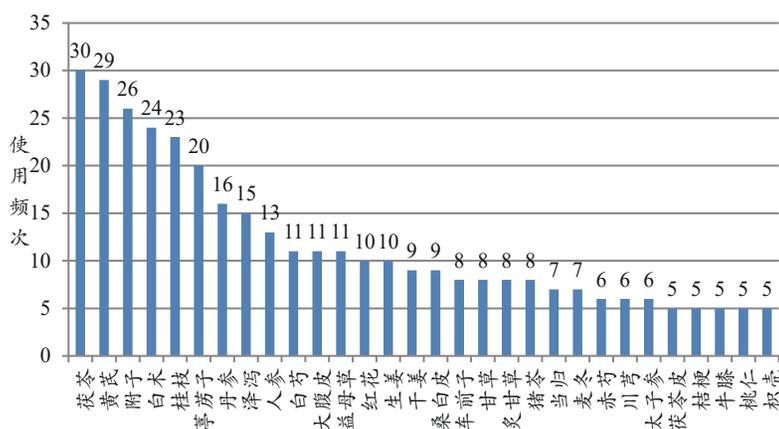


图2 高频中药频次分布图

献中,共有38篇明确纳入患者的证型,共涉及6种证素,累计频次共102次,按频次高低排序分别为阳虚(31次,占比30.4%)、水停(30次,占比29.4%)、血瘀(24次,占比23.5%)、气虚(15次,占比14.7%)、气陷(1次,占比0.98%)和阴虚(1次,占比0.98%)。

2.2 单味中药频数分析

最终纳入39首处方中,共包含中药72味,累计使用438次。使用频次 ≥ 5 次的高频中药共30味,累计使用356次,频数排名前5的中药依次是茯苓(30次,占比76.9%)、黄芪(29次,占比74.4%)、附子(26次,占比66.7%)、白术(24次,占比61.5%)和桂枝(20次,占比51.3%),详见图2。

2.3 高频中药功效分析

由图3可见,药物功效共涉及9类,排名前3依次是补虚药(包括黄芪、白术、人参、白芍等,总占比32%)、利水渗湿药(包括茯苓、泽泻、车前子、猪苓等,总占比19%)和活血化瘀药(包括丹参、益母草、红花等,总占比15%)。

2.4 高频中药性味归经分析

本研究四气分析中,频次最高的为温性药(频次133,占比37.4%)和寒性药(频次108,占比30.3%);五味分析中,排名前3依次为甘味(频次236,占比39.9%)、辛味(频次143,占比24.2%)和苦味(频次134,占比22.6%);归经分析中,药物共涉及11条归

经,频次最高的归经依次是脾经(频次 202, 占比 20.7%)、肺经(频次 190, 占比 19.5%)、心经(频次 162, 占比 16.6%)、肾经(频次 119, 占比 12.2%)和肝经(频次 85, 占比 8.7%)。详见图4。

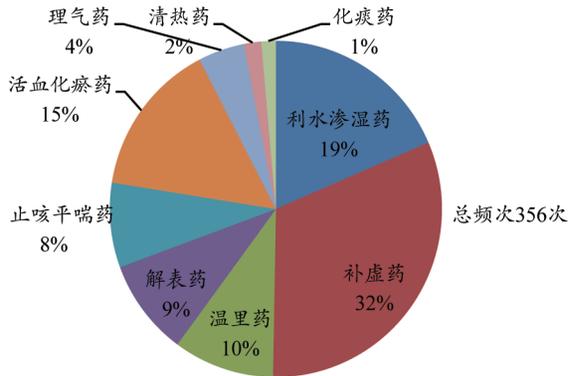


图3 高频中药功效分类图

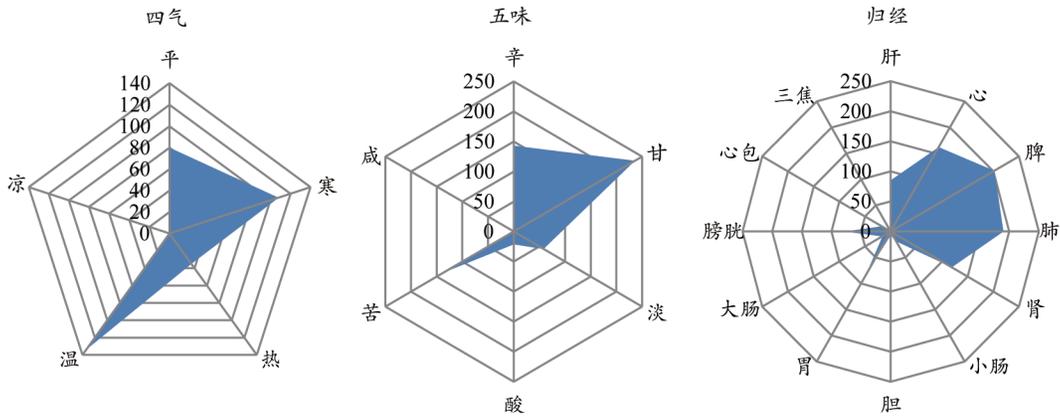


图4 高频中药四气、五味、归经分析

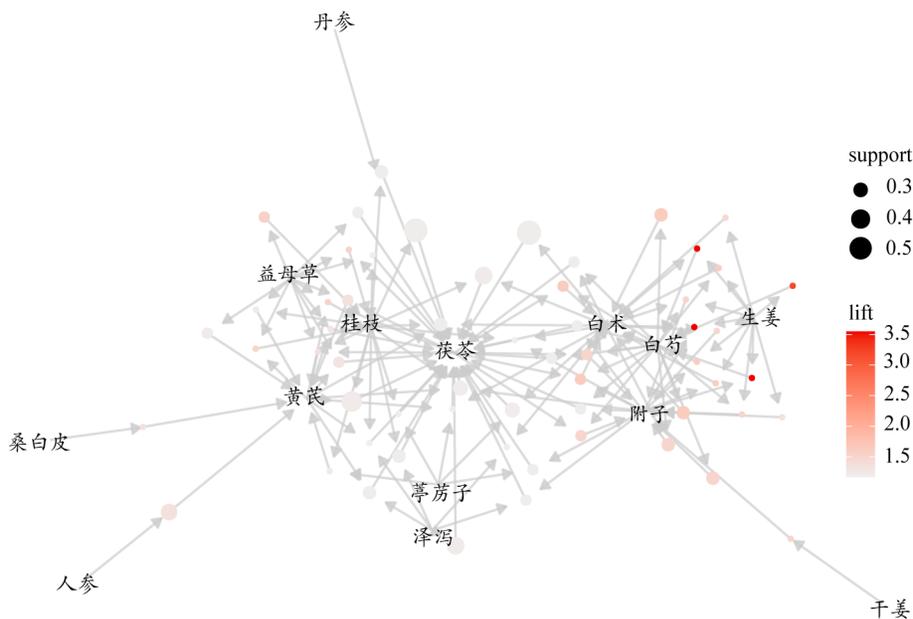


图5 核心用药网状图

2.5 关联规则分析

通过R语言中Apriori函数对高频中药进行关联规则分析,本研究设置最小支持度为0.22,最小置信度为0.90,共得到58条关联规则,包含15条药对组合、29条角药组合以及14条四味中药组合,各关联规则根据支持度大小进行排列,详见表1-3。核心药物网状图见图5,箭头指向次数最多的提示为核心药物。

2.6 聚类分析

使用IBM SPSS Statistics 25对高频中药进行系统聚类分析,结合树状图(图6)与临床实践,当欧式平方距离为21(图6蓝线)时最为合适,共得到6个新方组合。具体如下:方1:白芍、生姜、白术、甘草、茯苓、附子,共6味;方2:红花、桃仁、当归、川芎、赤芍、牛膝、桔梗、枳壳,共8味;方3:葶苈子、太子参、桑白皮、麦冬、

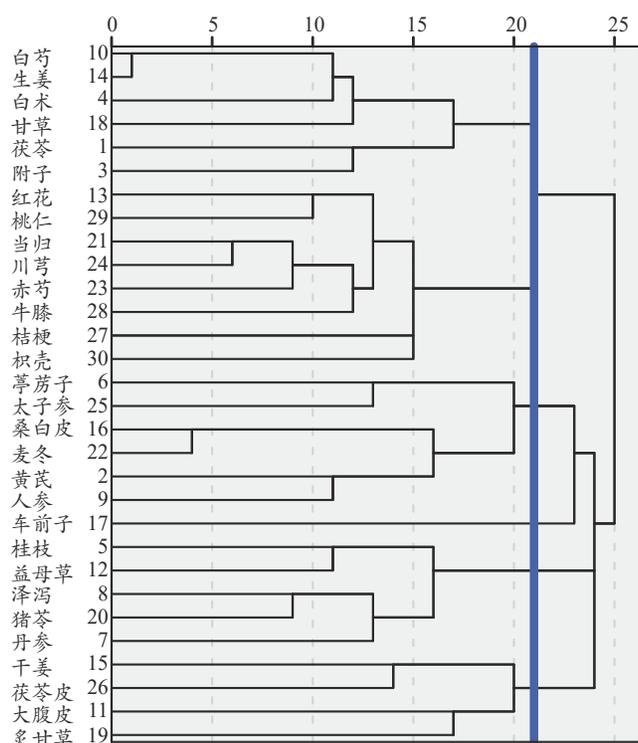


图6 高频药物聚类分析树状图

表1 常用药对组合

序号	药对组合	支持度%	置信度%	提升度
1	白术→茯苓	0.56	0.92	1.19
2	桂枝→茯苓	0.54	0.91	1.19
3	泽泻→茯苓	0.36	0.93	1.21
4	人参→黄芪	0.33	1.00	1.34
5	白芍→白术	0.28	1.00	1.63
6	白芍→附子	0.28	1.00	1.50
7	白芍→茯苓	0.26	0.91	1.18
8	益母草→桂枝	0.26	0.91	1.54
9	益母草→黄芪	0.26	0.91	1.22
10	益母草→茯苓	0.26	0.91	1.18
11	干姜→附子	0.23	1.00	1.50
12	桑白皮→黄芪	0.23	1.00	1.34
13	生姜→白芍	0.23	0.90	3.19
14	生姜→白术	0.23	0.90	1.46
15	生姜→附子	0.23	0.90	1.35

黄芪、人参,共6味;方4:车前子,共1味;方5:桂枝、益母草、泽泻、猪苓、丹参,共5味;方6:干姜、茯苓皮、大腹皮、炙甘草,共4味。

3 讨论

3.1 辨证分析

《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》指出,

表2 常用角药组合

序号	角药组合	支持度%	置信度%	提升度%
1	桂枝,黄芪→茯苓	0.44	0.94	1.23
2	白术,桂枝→茯苓	0.36	0.93	1.21
3	白术,葶苈子→茯苓	0.31	0.92	1.20
4	白芍,白术→附子	0.28	1.00	1.50
5	白芍,附子→白术	0.28	1.00	1.63
6	桂枝,泽泻→茯苓	0.28	0.92	1.19
7	黄芪,泽泻→茯苓	0.28	0.92	1.19
8	丹参,桂枝→茯苓	0.28	0.92	1.19
9	白芍,白术→茯苓	0.26	0.91	1.18
10	白芍,茯苓→白术	0.26	1.00	1.63
11	白芍,附子→茯苓	0.26	0.91	1.18
12	白芍,茯苓→附子	0.26	1.00	1.50
13	黄芪,益母草→茯苓	0.26	1.00	1.30
14	茯苓,益母草→黄芪	0.26	1.00	1.34
15	附子,泽泻→茯苓	0.26	0.91	1.18
16	附子,葶苈子→茯苓	0.26	0.91	1.18
17	白芍,生姜→白术	0.23	1.00	1.63
18	白术,生姜→白芍	0.23	1.00	3.55
19	白芍,生姜→附子	0.23	1.00	1.50
20	附子,生姜→白芍	0.23	1.00	3.55
21	白术,生姜→附子	0.23	1.00	1.50
22	附子,生姜→白术	0.23	1.00	1.63
23	桂枝,益母草→黄芪	0.23	0.90	1.21
24	黄芪,益母草→桂枝	0.23	0.90	1.53
25	桂枝,益母草→茯苓	0.23	0.90	1.17
26	茯苓,益母草→桂枝	0.23	0.90	1.53
27	白术,泽泻→茯苓	0.23	0.90	1.17
28	桂枝,葶苈子→黄芪	0.23	0.90	1.21
29	桂枝,葶苈子→茯苓	0.23	0.90	1.17

表3 常用四药组合

序号	四药组合	支持度%	置信度%	提升度%
1	附子,桂枝,黄芪→茯苓	0.31	0.92	1.20
2	白术,桂枝,黄芪→茯苓	0.28	0.92	1.19
3	白芍,白术,附子→茯苓	0.26	0.91	1.18
4	白芍,白术,茯苓→附子	0.26	1.00	1.50
5	白芍,茯苓,附子→白术	0.26	1.00	1.63
6	白芍,白术,生姜→附子	0.23	1.00	1.50
7	白芍,附子,生姜→白术	0.23	1.00	1.63
8	白术,附子,生姜→白芍	0.23	1.00	3.55
9	桂枝,黄芪,益母草→茯苓	0.23	1.00	1.30
10	茯苓,桂枝,益母草→黄芪	0.23	1.00	1.34
11	茯苓,黄芪,益母草→桂枝	0.23	0.90	1.53
12	桂枝,黄芪,泽泻→茯苓	0.23	0.90	1.17
13	白术,黄芪,葶苈子→茯苓	0.23	0.90	1.17
14	白术,附子,桂枝→茯苓	0.23	0.90	1.17

心衰为本虚标实之证,其病机可用“虚”、“瘀”、“水”概括,益气、活血、利水为心衰的治疗大法^[16]。心衰伴利尿剂抵抗为心衰发展过程中特殊阶段,分析其辨治特点对完善心衰的辨证治疗具有重要意义。本研究发现该病证素以阳虚和水停最为主要,血瘀和气虚次之,中药功效以补虚药、利水渗湿药和活血化痰药为主。这与共识中对心衰的描述大体吻合,但不同的是共识中指出心衰本虚以气虚为主,常兼阳虚、阴虚,标实以血瘀为主,常兼水饮、痰浊,而心衰伴利尿剂抵抗本虚以阳虚为主、气虚次之,标实以水饮为主、血瘀次之,阴虚、痰浊占比均较低,这提示本病可能多处于心衰发展的后期阶段,气虚及阳,瘀血愈甚,迫津外泄,同时心阳虚损,久病及肾,导致肾虚衰,水液代谢失调,从而产生以水肿为主要表现的一系列症状。该结果与唐蜀华、滑莹莹等医家对该病病机的认识不谋而合^[12,26]。

3.2 用药规律分析

使用频次前10位的中药多数为益气温阳、活血利水之品,结合药物功效分析可发现该病治则以温阳利水为主,益气活血为辅。杨海燕等^[27]和严迎娟^[28]的临床研究证实温阳利水、益气活血类中药治疗该病疗效显著。王梦玺^[29]等一项纳入932例患者的系统评价进一步证实温阳利水中药治疗该病具有良好的疗效与安全性。在药物四气五味方面,该病所用药物以温性和甘味最多,甘温同用以求补气助阳,同时补虚药使用最多,表明补虚法为该病基本的治法。归经分析显示该病应从脾、肺、心、肾辨治。

基于药物关联规则分析结果可见,茯苓配伍白术和桂枝为最常用的药对。茯苓淡渗甘补,既能渗湿利水又能健脾扶正,可用于寒热虚实各种水肿;白术苦甘温,合茯苓可增强健脾祛湿之功;桂枝甘温,合茯苓为温阳化饮法。桂枝、黄芪和茯苓为最常用的角药组合,寓意益气温阳利水。白术、附子、生姜和白芍为提升度最高的用药组合,为真武汤的主要组成,主温阳利水,佐以酸敛益阴。综合关联规则分析结果知,茯苓、桂枝、黄芪、白术、附子等药为治疗该病的核心中药,为真武汤去干姜加用补气药黄芪,其中茯苓被箭头所指最多,且使用频次最高,为治疗该病最核心的药物。现代药理研究表明茯苓中茯苓素等活性成分通过竞争肾细胞表面的醛固酮受体,逆转醛固酮效应而发挥抗醛固酮的利尿活性,且利尿作用持久,无明显电解质紊乱所引起的副作用^[30]。桂枝中挥发性成

分、有机酸类、香豆素类等化学成分,具有抗炎、利尿、扩张血管、抗血小板聚集、抗凝血等多种药理活性,能发挥良好的心血管保护作用^[31]。黄芪具有改善心肌细胞能量代谢、增强心肌收缩力、保护血管等作用,还可调节肾脏水通道蛋白(AQP-2)基因表达,发挥持续利尿作用^[32]。从白术中分离出的挥发油、多糖和内酯类等活性成分具有抗炎、抗血小板聚集、利尿等诸多药理作用,多作为臣药被广泛应用于心血管系统疾病的治疗^[33]。附子作为治疗心衰的常用药物,其含有的乌头碱及其水解产物、非生物碱、钙离子等成分具有很强的强心利尿、调节微循环、调节缺血心肌的能量代谢、抗炎等作用,在心衰的治疗中发挥着不可或缺的作用^[34]。这些基础研究为中药治疗心衰伴利尿剂抵抗提供了依据。

3.3 组方分析

聚类分析共得到6个新方组合,方1为真武汤主方,主治阳虚水泛证,是治疗心衰伴利尿剂抵抗的基础方。邹吉涛等^[35]一项纳入772例患者的Meta分析表明,真武汤加减治疗心衰伴利尿剂抵抗可以增加24h尿量、减轻体重、降低BNP、增加射血分数、改善患者心功能且安全性较好。方2为血府逐瘀汤加减,具有活血祛瘀行气止痛之功效,为治疗胸中血瘀证之要方。方3和方6多为补气利水中药,其中太子参、麦冬、黄芪、人参、炙甘草、干姜大补肺脾;桑白皮、葶苈子泻肺平喘、利水消肿,开水之上源;桑白皮、茯苓皮、大腹皮为五皮饮重要组成部分,功专利水消肿,善治心腹胀满,上气喘急,小便不利。方4为车前子单药,该品性降滑利,善通利水道,为治疗水肿常用药。方5为五苓散加减,主利水渗湿、温阳化气,可加强主方温阳利水的作用。

4 总结

综上,本研究通过数据挖掘系统详尽的分析了中药治疗心衰伴利尿剂抵抗的用药规律。结果显示该病为本虚标实、寒热错杂之证,核心病机为“虚”、“瘀”、“水”,与脾肺心肾密切相关,临床以阳虚水泛为主,气虚血瘀次之,治以温阳利水为主,辅以益气活血,茯苓为核心用药,茯苓配伍桂枝、白术等为常用药对,真武汤加减为基础方。

辨证论治为中医治疗的核心,证候是随着病程进展而动态变化的,同一疾病不同阶段其证候有共性也

有个性,总结不同病期证候特点,方可了解疾病全貌。本研究具有一定的创新性,首次对利尿剂抵抗这一心衰特殊阶段的用药规律进行了总结,发现该病不仅按常规慢性心衰的方法辨治,对比而言,其阳虚水泛的程度更高,气虚血瘀程度相对较低,阴虚和痰浊较为少见。本研究结果可为心衰伴利尿剂抵抗的中医

临床用药提供依据,对完善慢性心衰的辨治体系和对心衰的宏观把握具有重要意义,亦为其他疾病细化、完善其辨治体系提供了参考。

但由于纳入研究样本量偏少,且未对所纳入的文献进行质量评价,仍需高质量的临床与实验研究对本研究结果进行进一步验证。

参考文献

- Roger V L. Epidemiology of heart failure: A contemporary perspective. *Circ Res*, 2021, 128(10):1421-1434.
- 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(4):196-225.
- Testani J M, Brisco M A, Turner J M, et al. Loop diuretic efficiency: A metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(2):261-270.
- Iqbal J, Javaid M M. Diuretic resistance and its management. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2014, 75(Sup7):C103-C107.
- Wilcox C S, Testani J M, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure. *Hypertension*, 2020, 76(4):1045-1054.
- Rahman R, Paz P, Elmassy M, et al. Diuretic resistance in heart failure. *Cardiol Rev*, 2021, 29(2):73-81.
- Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic resistance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 2019, 16(2):57-66.
- Hoorn E J, Ellison D H. Diuretic resistance. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(1):136-142.
- Bowman B N, Nawarskas J J, Anderson J R. Treating diuretic resistance: An overview. *Cardiol Rev*, 2016, 24(5):256-260.
- Martins J, Lourenço P, Araújo J P, et al. Prognostic implications of diuretic dose in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2011, 16(2):185-191.
- 李玉明, 訾素娜, 汪晓艳, 等. 加味葶苈大枣泻肺汤对慢性心力衰竭临床疗效的研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(7):1542-1547.
- 滑莹莹, 张晓明. 强心利水通脉汤治疗慢性心力衰竭利尿剂抵抗的临床研究. *中华中医药杂志*, 2020, 35(8):4235-4238.
- 刘妹璇. 益气活血利水法治疗利尿剂抵抗性心衰的机制分析. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(5):106-109.
- 周翔栋. 分消走泄法治疗慢性心力衰竭利尿剂抵抗及神经-体液机制研究. 济南: 山东中医药大学硕士学位论文, 2019.
- 杨聪, 郑刚, 齐婧, 等. 中西医结合对慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗疗效及客观指标影响的Meta分析. *中国中医急症*, 2021, 30(1):27-31.
- 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(2):133-141.
- Zhao Y F, Xie Q, He L Y, et al. Comparison analysis of data mining models applied to clinical research in traditional Chinese medicine. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34(5):627-634.
- 全洁慧, 孙晓昕, 贺文韬, 等. 基于数据挖掘分析中医药治疗冠心病合并失眠的用药规律. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(6):1887-1894.
- 彭卓崙, 陶丽芬, 蓝斯莹, 等. 基于数据挖掘对溃疡性结肠炎中医用药规律的分析. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(7):2269-2275.
- 刘丽, 付先军, 李学博, 等. CNKI中医药数据挖掘的文献计量学分析. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(11):3887-3893.
- 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 166-169.
- Krämer B K, Schweda F, Riegger G A. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med*, 1999, 106(1):90-96.
- 朱文锋. 证素辨证学. 北京: 人民卫生出版社, 2008:189-289.
- 国家药典委员会. 中华人民共和国药典—一部: 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:3-402.
- 高学敏. 中药学. 北京: 中国中医药出版社, 2017:51-611.
- 朱贤慧. 唐蜀华教授衷中参西辨治心力衰竭临床经验. *南京中医药大学学报*, 2013, 29(3):277-279.
- 杨海燕, 李鹏, 金艳蓉. 益气温阳活血利水法对慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗患者心功能的影响. *中国老年学杂志*, 2019, 39(10):2307-2310.
- 严迎娟. 益气温阳活血利水法治疗慢性心衰利尿剂抵抗(气虚血瘀阳虚水泛型)的临床疗效观察. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2014.
- 王梦玺, 曹培华, 吴晨洁, 等. 温阳利水中药治疗心力衰竭合并利尿剂抵抗疗效及安全性的Meta分析. *中国全科医学*, 2021, 24(29):3734-3741.
- 赵宇辉, 唐丹丹, 陈丹倩, 等. 利尿药茯苓、茯苓皮、猪苓和泽泻的化学成分及其利尿作用机制研究进展. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(4):594-599.
- 许源, 宿树兰, 王团结, 等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展. *中药材*, 2013, 36(4):674-678.
- 郝轩轩, 崔琳, 王幼平, 等. 黄芪治疗心力衰竭的研究进展. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(12):1666-1668.
- 顾思浩, 孔维崧, 张彤, 等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1):69-73.
- 陈荣昌, 孙桂波, 张强, 等. 附子及其复方中药的药理作用研究进展. *中草药*, 2014, 45(6):883-888.
- 邹吉涛, 钱舒乐, 刘建和, 等. 真武汤加减治疗心力衰竭伴利尿剂抵抗Meta分析. *亚太传统医药*, 2021, 17(11):159-165.

A Data Mining-Based Study on the Medication Rules of Chinese Medicine to Treat Heart Failure with Diuretic Resistance

Guo Hongxin^{1,2}, Li Bin², Yan Haifeng², Li Xingyuan², Zhu Mingjun²

(1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: Objective To explore the medication rules of clinical prescriptions of Chinese medicine in the treatment of heart failure with diuretic resistance based on data mining method. Methods Seven domestic and foreign databases, including CNKI and Wanfang, were searched for literature on Chinese medicine for heart failure with diuretic resistance from the establishment of the database to October 2021. Frequency analysis, association rule analysis and cluster analysis were used for statistical analysis. Results A total of 41 literatures were included, including 39 prescriptions. Yang deficiency and water retention were the main symptoms of the disease. A total of 72 single herbs were used, with a total of 438 times of use. There are 30 Chinese medicines with a frequency of more than 5 times, involving 9 efficacy categories, mainly tonic medicines, diuresis and dampness medicines, blood-activating and stasis-removing medicines, and interior-warming medicines. The association rule analysis yielded drug compatibility with *Poria* as the core, such as *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*→*Poria* and *Cinnamomi Ramulus*→*Poria*. Cluster analysis yielded six new formula combinations with efficacy in warming Yang, inducing diuresis, benefiting qi and invigorating Blood. Conclusion Heart failure with diuretic resistance is a syndrome of root vacuity and tip repletion, cold-heat complex, and the core pathogenesis is "deficiency", "water" and "stasis". The treatment of this disease occurs by warming yang and excreting water, supplemented by replenishing qi and activating blood circulation. *Poria* with *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* and *Cinnamomi Ramulus* are commonly used combinations, and *Zhen Wu Decoction* is the basic formula for the treatment of this disease.

Keywords: Chinese medicine, Heart failure, Diuretic resistance, Data mining, Medication rules, *Zhenwu* decoction

(责任编辑: 李青)